



**UNIVERSITÀ DI PISA**

**FACOLTÀ DI FARMACIA**

**Corso di Laurea Specialistica in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche**

Tesi di Laurea:

**STUDIO COMPUTAZIONALE DI AGONISTI DEI RECETTORI  
CANNABINOIDI**

Relatore:

Chiar.mo Dott. Tiziano Tuccinardi

Candidato:

Salutini Simone

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

# INDICE

<b>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE</b>	<b>1</b>
1.1 LA CANNABIS	1
1.2 GLI EFFETTI DELLA MARIJUANA	1
1.3 I RECETTORI DEI CANNABINOIDI	3
1.3.1 Recettore CB <sub>1</sub>	4
1.3.2 Recettore CB <sub>2</sub>	8
1.4 LIGANDI DEI RECETTORI CANNABINOIDI	10
1.4.1 Amminoalchilindoli e indeni	11
1.4.2 Derivati diarilpirazolici	18
1.4.3 Ossiquinolinici e Ossonaftiridinici	20
<b>CAPITOLO 2: METODI</b>	<b>22</b>
2.1 PHASE 3.0	22
2.1.1 Sviluppo di un modello farmacoforico	22
2.1.2 Parametri impostati per costruire il modello 3D-QSAR	34
2.2 GRID	34
2.3 GREATER	36
2.3.1 Parametri usati per costruire i modelli 3D-QSAR	38
2.4 GOLPE	38
2.4.1 Importazione dei dati	39
2.4.2 Pretrattamento dei dati	40
2.4.3 Costruzione e validazione del modello PLS iniziale	42
2.4.4 Selezione e rimozione delle variabili	46
2.4.4.1 Gruppi di variabili	46
2.4.4.2 F. factorial selection	48
2.4.5 Interpretazione del modello	52
2.4.6 Parametri utilizzati per costruire il modello 3D-QSAR	53
2.5 OMEGA	54
2.5.1 Interfaccia della command line	55
2.5.2 Parametri richiesti	55
2.5.3 Formati dei files	56
2.5.4 Parametri opzionali input/output	56
2.5.5 Parametri per l'analisi torsionale	57
2.5.6 Files param	57
2.5.7 Parametri usati per l'analisi conformazionale	57

2.6 ROCS	58
2.6.1 Teoria	58
2.6.2 Preparazione dei files input	60
2.6.3 Interfaccia della command line	61
2.6.4 Parametri richiesti	61
2.6.5 Parametri opzionali	62
2.6.6 Opzioni generali del output	62
2.6.7 Opzioni riguardanti il colore	63
2.6.8 File report	63
2.6.9 Color force field	64
2.6.10 Parametri usati	65
 <b>CAPITOLO 3: PARTE SPERIMENTALE</b>	 <b>66</b>
3.1 SCOPO DELLA TESI	66
3.2 RICERCA BIBLIOGRAFICA	68
3.3 COSTRUZIONE DEL MODELLO FARMACOFORICO	69
3.4 SVILUPPO DEI MODELLI 3D-QSAR PER I RECETTORI CB <sub>1</sub> E CB <sub>2</sub>	73
3.4.1 Allineamento delle molecole	73
3.4.2 Selezione dei Probe	73
3.4.3 Costruzione del modello 3D-QSAR per il recettore CB <sub>2</sub>	74
3.4.3.1 Scelta del modello migliore	74
3.4.3.2 Costruzione del modello	75
3.4.4 Costruzione del modello 3d-qsar per il recettore CB <sub>1</sub>	77
3.5 ANALISI DEL MODELLO OTTENUTO PER I RECETTORI CB <sub>2</sub> E CB <sub>1</sub>	79
3.6 SVILUPPO DEI MODELLI 3D-QSAR PER I RECETTORI CB <sub>1</sub> E CB <sub>2</sub> UTILIZZANDO LA TECNICA MTA	79
3.7 COSTRUZIONE DEL MODELLO 3D-QSAR PER I RECETTORI CB <sub>1</sub> E CB <sub>2</sub>	88
3.7.1 Modello 3D-QSAR “MTA” dei recettori CB <sub>2</sub>	88
3.7.2 Modello 3D-QSAR “MTA” dei recettori CB <sub>1</sub>	90
3.8 ANALISI DEL MODELLO 3D-QSAR “MTA” PER I RECETTORI CB <sub>2</sub> E CB <sub>1</sub> E CONFRONTO CON IL MODELLO 3D-QSAR “ATOM- BASED”	91
3.8.1 Confronto del modello 3D-QSAR “Mutlitemplate alignment” con il modello 3D-QSAR “atom-based”	91
3.8.2 Analisi dei PLS-coefficient plots .	92

<b>CAPITOLO 4: CONCLUSIONI</b>	<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>99</b>